

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 821 952 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.02.1998 Patentblatt 1998/06(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/275, A61K 31/42,
A61K 31/44, A61K 31/16,
A61K 31/165

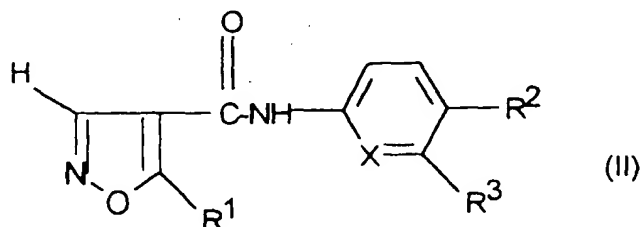
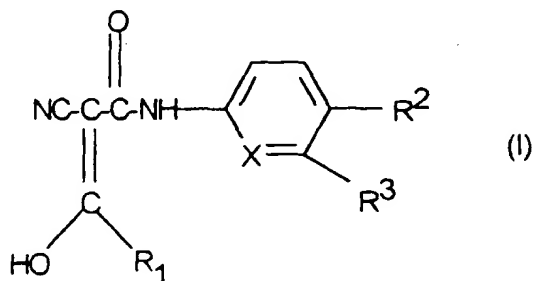
(21) Anmeldenummer: 97112938.2

(22) Anmeldetag: 28.07.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)(30) Priorität: 31.07.1996 DE 19630838
01.10.1996 DE 19640555(72) Erfinder:
• Müllner, Stefan, Dr.
65239 Hochheim (DE)
• Dax, Claudia, DCh.
64579 Gernsheim (DE)

(54) Verwendung von isoxazol- und Crotonsäureamidderivaten zur Modulation der Apoptose

(57) Verbindungen der Formel I oder II



eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Modulation der Apoptose. Diese Verbindungen können zur Behandlung von Infarkt, Stroke, Neurodegeneration oder hypertrophischen Erkrankungen eingesetzt werden.

EP 0 821 952 A1

Beschreibung

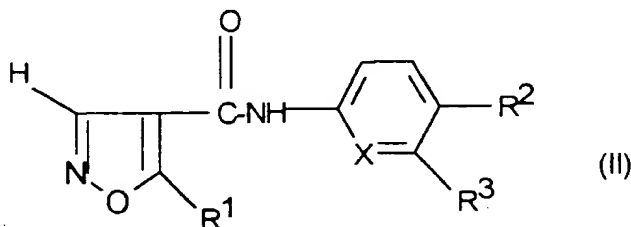
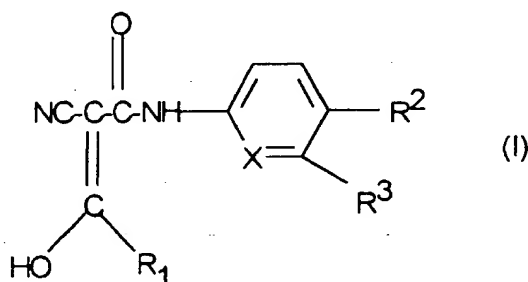
Bei der Apoptose handelt es sich im Gegensatz zur Nekrose um einen genetisch kontrolliert verlaufenden (programmierten) Zelltod, der essentieller Bestandteil des Lebens mehrzelliger Organismen ist.

Im Gegensatz zu diesem normalen und lebensnotwendigen Apoptoseprozess sind zahlreiche Krankheitsformen oder deren Symptome Ausdruck einer abnormalen, d.h. a) ausufernden oder b) unterdrückten Apoptose [a): Infarkt, Stroke oder Neurodegeneration, b) hypertrophische Erkrankungen]. Heilungsvorgänge von Krankheiten können somit durch Unterdrückung oder Aktivierung der Apoptose möglich sein (z.B. Querschnittslähmung, Immunabwehr usw.). Apoptose verläuft nach Induktion definierter Todessignale, beispielsweise durch Stimulation bestimmter Rezeptoren (z.B. Fas-Rezeptor), über eine sekundär induzierte komplexe Kaskade von ineinandergreifenden biochemischen Ereignissen, an deren Ende die Auflösung der intakten Zelle zu Membran-abgepackten Einheiten steht, die vom Körper ohne oder nur mit geringem Schaden für die umliegenden Zellen (Gegensatz zur Nekrose) entsorgt werden können. Dabei sind in manchen Fällen die Übergänge zwischen Nekrose und Apoptose fließend; so gibt es Fälle, in denen Nekrose zur Apoptose (oder umgekehrt) führt (z.B. Infarkt, Stroke etc.).

Cofilin, ein 19 kDa großes aktinbindendes Protein, spielt als costimulatorischer Faktor in T-Zellen eine entscheidende Rolle bei der Immunreaktion. Cofilin liegt im Cytosol phosphoryliert vor und wird nach Dephosphorylierung in den Zellkern transportiert. Hierbei dient es offenbar als Schleppermolekül für das Protein Aktin, welches keine nukleäre Erkennungssequenz besitzt und als DNase-I-Inhibitor bekannt ist. Durch diesen Mechanismus kann der Phosphorylierungsgrad des cytosolischen Cofilins einen regulierenden und modulierenden Einfluß auf die Apoptose von Zellen nehmen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I und II geeignet sind, die Dephosphorylierung von Cofilin zu hemmen und damit haben sie einen modulierenden Einfluß auf die Apoptose.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R¹ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl
- b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
- c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
- d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,

R² für

- a) $-\text{CF}_3$,
 b) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
 c) $-\text{S}-\text{CF}_3$,
 d) $-\text{OH}$,
 e) $-\text{NO}_2$,
 f) Halogen,
 g) Benzyl,
 h) Phenyl,
 i) $-\text{O}-\text{Phenyl}$,
 k) $-\text{CN}$,
 l) $-\text{O}-\text{Phenyl}$, ein oder mehrfach substituiert mit

- 1) (C_1-C_4) -Alkyl,
 2) Halogen,
 3) $-\text{O}-\text{CF}_3$ oder
 4) $-\text{O}-\text{CH}_3$, steht,

R^3 für

- a) (C_1-C_4) -Alkyl,
 b) Halogen oder
 c) ein Wasserstoffatom steht, und

X für

- a) eine $-\text{CH}$ -Gruppe oder
 b) ein Stickstoffatom, steht,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Modulation der Apoptose.

Bevorzugt ist der Einsatz einer Verbindung der Formel I oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R^1 für

- a) Methyl,
 b) Cyclopropyl oder
 c) (C_3-C_5) -Alkyl steht,

R^2 für $-\text{CF}_3$ oder $-\text{CN}$ steht,

R^3 für Wasserstoffatom oder Methyl steht, und

X für eine $-\text{CH}$ -Gruppe steht.

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I und II erfolgt nach bekannten Verfahren wie sie in EP 484 223, EP 529 500, US 4 061 767, EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben werden.

Unter dem Begriff Alkyl, Alkenyl oder Alkyl steht verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt sein kann. Ferner können die Alkenyl- oder Alkyl-Reste auch mehrere Doppelbindungen beziehungsweise mehrere Dreifachbindungen enthalten. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 5-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Unter "Modulation der Apoptose" wird die Inhibierung oder Induktion der Apoptose verstanden.

Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Modulation der Apoptose das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Verbindung der Formel I oder II mit einem physiologisch annehmbaren Träger und weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden parenteral, oral, rektal oder gegebenenfalls auch topisch appliziert.

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z.B. Titandioxid, Magnesiumcarbonat, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, z.B. Glycerin, genannt.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Verbindung der Formel I oder II können diese Verbindungen zur gezielten Modulation der Apoptose eingesetzt werden. Daher können Erkrankungen mit ausufernder Apoptose wie Infarkt, Stroke, Transplantationen, Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, Neurodegeneration, Myome, Muskelatrophie, Muskeldystrophie, Kachexie, Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS), chronische Lungenentzündung, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), zerebrale Malaria, Infarkt, Stroke, Lungensarkosidose, Darmentzündungen, Reperfusionsschäden, Narbenbildung, Verbrennungsschäden, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Krebs, Erkrankungen mit erhöhten Proteinverlust, chronische Niereninsuffizienz oder hypertrophischen Erkrankungen behandelt werden.

Vorzugsweise wird die Zubereitung in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiver Bestandteil eine bestimmte Dosis von der Verbindung der Formel I und/oder II und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I enthält. Für die Behandlung eines Patienten (70 kg) sind in frühen Phasen eine intravenöse Infusionsbehandlung von maximal 350 mg pro Tag indiziert. In der späteren Rehabilitationsphase sind zwei bis drei Dosen in einer Menge von 2 mg bis 250 mg, bevorzugt 5 mg bis 150 mg, insbesondere 10 mg bis 50 mg, insbesondere bevorzugt 10 mg bis 20 mg der Verbindung der Formel I und/oder II und/oder der entsprechenden Salze der Verbindung der Formel I indiziert. Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d.h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen (falls vorhanden), der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel I orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis der jeweiligen Verbindung der Formel I oder II und der Löslichkeit der Verbindung der Formel I oder II.

Ferner können die Verbindungen der Formel I oder II auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Thrombocytenaggregationshemmern oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin eingesetzt werden.

Beispiel 1

Pharmakologische Prüfung

1.1 Zellkultur

Die murine Makrophagenzelllinie RAW 264.7 wurde von ATCC (Rockville, MD) bezogen und in DMEM (Sigma, St. Louis, MO) mit 4,5 g Glucose/l, 110 mg Natriumpyruvat/l, 10 % Hitze inaktiviertem FCS (Gibco, Grand Island, NY) und Penicillin/Streptomycin (50 U/50 mg/ml) kultiviert. Die Makrophagen wurden alle 2 - 3 Tage passagiert und einen Tag vor Beginn des Experiments zu $2 \cdot 10^6$ Zellen in Gewebekulturfラスchen (75 cm², Falcon, Becton Dickinson GmbH, Heideberg, Deutschland) ausgebracht. Die Zellen wurden mit frischem Medium versorgt und die Präparate in den entsprechenden Konzentrationen zugesetzt. N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid-Natriumsalz (Verbindung 1) wurde 12 mM in Zellmedium gelöst. Davon wurden je 100 µl (60 µM Endkonzentration) 33 µl (20 µM Endkonzentration) und 16,7 µl (10 µM Endkonzentration) zu 20 ml Medium pipettiert. Die Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS; E. coli, Serotype 0127:B 8; Sigma, St. Louis, MO) in einer Konzentration von 10 ng/ml wurde 1 Stunde nach der Vorinkubation mit dem Präparat durchgeführt.

Aliquotes einer Stammlösung von Lipopolysacchariden (LPS; 1 mg/ml in 10 % DMSO) wurden mit Medium auf eine Konzentration von 1 µg/ml verdünnt und bei -20°C gelagert. Die Zellen wurden für 24 Stunden (h) bei 37°C in 10 % CO₂ inkubiert.

1.2 Probenvorbereitung

Alle verwendeten Chemikalien waren analytisch rein oder in Elektrophoresequalität und wurden von Millipore Co. (Bedford, MA) oder Sigma (St. Louis, MO) bezogen, wenn nicht gesondert auf andere Bezugsquellen hingewiesen wird.

Die 2-D-Elektrophorese (2-DE) wurde mit dem Investigator System® (Millipore) durchgeführt, und die Proben wurden nach der Vorschrift des Herstellers mit kleinen Veränderungen aufgearbeitet. Die adhärenenten murinen Makrophagen wurden auf Eis stehend dreimal je 60 Sekunden mit 10 ml eiskaltem PBS gewaschen.

Anschließend wurden die Zellen in 1 ml kochendem Lysispuffer, bestehend aus 0,3 g SDS, 3,088 g DTT, 0,444 g Tris-HCl und 0,266 g Tris Base, in 100 ml lysiert. Das Zellysate wurde abgeschabt und in einem 2 ml Probengefäß für 10 Minuten (min) in kochendem Wasser erhitzt.

Polynucleotide wurden durch Zusatz von Benzonase® (Merck, Darmstadt, Deutschland) in 30 min bei 37 °C gespalten. An dieser Stelle der Probenvorbereitung wurde ein Aliquot entnommen, und der Proteingehalt nach der Methode von Popov bestimmt.

Für die 2-DE wurden die Proteine der Probe durch tropfenweise Zugabe zu eiskaltem Aceton (80 % v/v) ausgefällt. Die Probe wurde für 20 min auf Eis gekühlt und anschließend bei 240 g 10 min zentrifugiert. Das angetrocknete Pellet wurde in einem Teil Lysispuffer und vier Teilen eines Probenpuffers zu einem Proteingehalt von 5 mg/ml aufgenommen. Der Probenpuffer besteht aus 59,7 g Harnstoff, 4,0 ml NP-40, 1,54 g DTT, 5,5 ml Trägerampholyten (pH 3-10, 2-DE optimiert) in 100 ml. Ungelöstes Material wurde vor der Elektrophorese durch Zentrifugation der Proben bei 16000 x g abgetrennt.

1.3 2-DE Gel-Elektrophorese

Die hochauflösende Zwei-Dimensionale Gel-Elektrophorese wurde nach der Methode von O'Farrell mit Modifikationen, wie sie von Garrels beschrieben wurden, durchgeführt. Dazu wurde das Millipore Investigator® 2-D Elektrophorese System (Millipore Co., Bedford, MA) eingesetzt.

Die isoelektrische Fokussierung wurde in Glaskapillaren (1 mm im Durchmesser) mit einem 0,08 mm dicken Faden, der ein Dehnen und Reißen des Stäbchens verhindert, durchgeführt. Das IEF-Gel besteht aus einer 4,1 % T, 2,4 % C Polyacrylamidmatrix, die aus einer 30,8 % T, 2,6 % C Stammlösung hergestellt wurde, 9,5 M Harnstoff, 2,0 % (v/v) NP-40, 10 mM Chaps und 2 % (v/v) Trägerampholyten (pH 3-10, 2-DE optimiert).

Als Anodenpuffer wurde 0,01 M H₃PO₄, als Kathodenpuffer 0,1 M NaOH benutzt. Vor der Vorfokussierung zur Ausbildung des pH-Gradienten wurden 15 µl eines Probenüberschichtungspuffers, bestehend aus 0,5 M Harnstoff, 0,2 % (v/v) NP-40, 0,1 % (v/v) Trägerampholyten und 50 mM DTT, appliziert. Das Spannungsmaximum von 1500 Volt wurde innerhalb von 90 Minuten bei einem maximalen Strom von 110 µA/Gel erreicht. Nach der Vorfokussierung wurden 20 µl der Probe (100 µg Protein) und weitere 15 µl Überschichtungspuffer aufgetragen.

Die isoelektrische Fokussierung der Proteine erfolgte innerhalb von 18000 Vh. Nach Beendigung der Elektrophorese wurden die Stäbchen auf Eis gekühlt und in einem Puffer, bestehend aus 0,3 M Tris Base, 0,075 M Tris HCl, 6 % SDS, 50 mM DTT und 0,01 % Bromphenolblau, äquilibriert. Die Stäbchengele wurden direkt auf die Oberfläche des Vertikalgels der zweiten Dimension überführt oder bis zum Gebrauch bei -20 °C gelagert. Die zweite Dimension wurde in einem SDS-Gradientengel (10 - 17 %) ohne Sammelgel durchgeführt. Der Gradient wurde durch Mischen zweier Gellösungen hergestellt.

A: 100 ml Acrylamid (30,5 % T, 1,64 % C), 73 ml Tris (1,5 M, pH 8,8), 123 ml H₂O, 3 ml SDS (10 %), 150 µl TEMED und 750 µl Ammoniumperoxodisulfat (10 %).

B: 170 ml Acrylamid, 73 ml Tris, 66,78 g Glycerin, 3 ml SDS, 150 µl TEMED, 750 µl Ammoniumperoxodisulfat.

Die Elektrophorese wurde über Nacht bei konstanter Temperatur in einem Laufpuffer, bestehend aus 25 mM Tris-Base, 192 mM Glyzin und 0,1 % SDS, durchgeführt bis die Bromphenolblaufront etwa 1 cm vom Ende des Gels entfernt war. Nach Beendigung der Elektrophorese wurden die Proteine im Gel nach Heukeshoven und Dernick mit Silberreagenz angefärbt.

Die Analyse der 2-D-Gele und die Herstellung synthetischer Bilder wurde mit dem Biolmage System (Biolmage Systems Co.) durchgeführt. Das erhaltene Proteinmuster wurde von einer Kodak Megaplug Camera Model 1,4 gescannt und die Daten wurden von einer HAM-Station prozessiert.

1.4 Ergebnisse

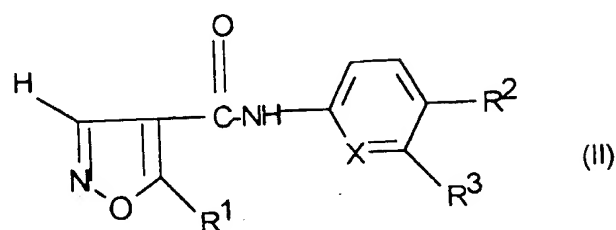
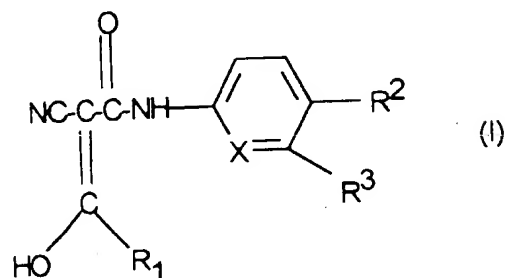
Die Ergebnisse der unstimulierten Kontrolle wurden gleich 100 % gesetzt. Die Zugabe von LPS (10 ng/ml) führte zu einer 50 % Dephosphorylierung von Cofilin. Die gleichzeitige Applikation von LPS (10 ng/ml) und Verbindung 1 (60 µM) führte dagegen zu keiner Dephosphorylierung von Cofilin. Daher ergab sich in Anwesenheit von Verbindung 1 eine 100 %ige Hemmung der Dephosphorylierung von Cofilin in den Makrophagen im Vergleich mit der Hemmung, die bei den nur mit LPS behandelten Makrophagen erzielt wurde.

Die Zugabe von LPS (10 ng/ml) und 20 µM Verbindung 1 oder 10 µM Verbindung 1 ergab dieselbe Dephosphorylierung von Cofilin wie ohne Zugabe von Verbindung 1. Daher führen 20 µM oder 10 µM der Verbindung 1 nicht mehr

zu einer Hemmung der Dephosphorylierung von Cofilin.

Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R¹ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl
- b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
- c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
- d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,

R² für

- a) -CF₃,
- b) -O-CF₃,
- c) -S-CF₃,
- d) -OH,
- e) -NO₂,
- f) Halogen,
- g) Benzyl,
- h) Phenyl,
- i) -O-Phenyl,
- k) -CN,
- l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit

- 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
- 2) Halogen,
- 3) -O-CF₃ oder
- 4) -O-CH₃, steht,

R³ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
- b) Halogen oder
- c) ein Wasserstoffatom steht, und

X für

- a) eine -CH-Gruppe oder
- b) ein Stickstoffatom, steht

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Modulation der Apoptose.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R¹ für

- a) Methyl,
- b) Cyclopropyl oder
- c) (C₃-C₅)-Alkyl steht,

R² für CF₃ oder CN steht,

R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und

X für eine -CH-Gruppe steht,

einsetzt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid einsetzt.
4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung von Infarkt, Stroke, Transplantationen, Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, Neurodegeneration, Myome, Muskelatrophie, Kachexie, Muskeldystrophie, Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS), Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), zerebrale Malaria, Narbenbildung, Lungensarkosidose, Darmentzündungen, chronische Lungenentzündung, Reperfusionsschäden, Verbrennungsschäden, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Krebs, Erkrankungen mit erhöhten Proteinverlust, chronische Niereninsuffizienz oder hypertrophischen Erkrankungen.
5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Hemmung der Dephosphorylierung des Proteins Cofilin.
6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I und/oder II in einer Dosis von 2 mg bis 250 mg, insbesondere von 10 mg bis 50 mg, verabreicht wird.
7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich Antiuricopathika, Analgetika, steroidale oder nichtsteroidale Antiphlogistika, Thrombocytenaggregationshemmer oder immunsuppressive Verbindungen einsetzt.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin einsetzt.
9. Arzneimittel zur Modulation der Apoptose, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder II definiert wie in den Ansprüchen 1 bis 3 einsetzt.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Modulation der Apoptose gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder II definiert wie in den Ansprüchen 1 bis 3 mit einem physiolo-

gisch annehmbaren Träger und weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 97112938.2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 6)
X, D	EP 0538783 A1 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 28. April 1993 (28.04.93), Zusammenfassung, Seite 6, Zeilen 6-16, Ansprüche 1-5, 7-10.	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10	A 61 K 31/275 A 61 K 31/42 A 61 K 31/44 A 61 K 31/16 A 61 K 31/165
X, D	EP 0529500 A1 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 03. März 1993 (03.03.93), Zusammenfassung, Ansprüche 1-3, 7, 10, Seite 1, Zeilen 1-7.	1-4, 7 9, 10	
X, D	EP 0484223 A2 (ROUSSEL-UCLAF) 06. Mai 1992 (06.05.92), Zusammenfassung, Ansprüche 1, 7-9.	1, 2, 4 6, 9, 10	
X, D	EP 0551230 A1 (ROUSSEL-UCLAF) 14. Juli 1993 (14.07.93), Zusammenfassung,	1, 2, 4 6, 9, 10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 6) A 61 K 31/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-10 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche: Obwohl die Ansprüche 4-6 sowie teilweise 7 und 8 ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers betreffen, wurde eine Recherche durchgeführt. Die relevanten Dokumente sind im Recherchenbericht angeführt.</p> <p style="text-align: center;">*) siehe Artikel 52(4) EPU</p>			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 06-11-1997	Prüfer MAZZUCCO
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 97112938.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
	Ansprüche 9-11. --		
X, D	US 4061767 A (ERTEL, H. et al.) 06. Dezember 1977 (06.12.77), Zusammenfassung, Ansprüche 1,7,8, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 64, Spalte 3, Zeilen 38-56. --	1-4, 6, 9, 10	
X	Database WPIL on Questel, Woche 9613, London: Derwent Publications Ltd., AN 96-087510, Klasse A61K; & WO 96/01111 A1 (WILLIAMS, J.W. et al.), Zusammenfassung. --	1, 2, 4, 6-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 6)
X	Database WPIL on Questel, Woche 9439, London: Derwent Publications Ltd., AN 94-236600, Klasse A61K; & EP 0607777 A2 (HOECHST AG), Zusammenfassung. --	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10	
X	Database WPIL on Questel, Woche 9439, London: Derwent Publications Ltd., AN 94-236599, Klasse A61K; & EP 0607776 A2 (HOECHST AG), Zusammenfassung. --	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10	
X	Database WPIL on Questel, Woche 9443, London: Derwent Publications Ltd., AN 94-236598, Klasse A61K; & EP 0607775 A2 (HOECHST AG), Zusammenfassung. --	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10	
X	Database WPIL on Questel, Woche 9442, London: Derwent Publications Ltd., AN 94-236597, Klasse A61K; & EP 0607774 A2 (HOECHST AG), Zusammenfassung.	1, 2, 4, 6, 7, 9, 10	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 97112938.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	-- Database WPIL on Questel, Woche 9117, London: Derwent Publications Ltd., AN 91-052635, Klasse A61K; & EP 0413329 A2 (ALCON LAB. INC.), Zusammenfassung.	1, 2, 4, 6, 9, 10	
X	-- <u>WO 95/19169 A2</u> (SUGEN, INC.) 20. Juli 1995 (20.07.95), Zusammenfassung, Ansprüche 1, 2, 5-9, Seite 15, Zeile 1 - Seite 16, Zeile 20, Fig. 1A, 1B, 2A, 2B.	1-4, 6, 9, 10	
X	-- <u>US 5416112 A</u> (KUO, E.A.) 16. Mai 1995 (16.05.95), Zusammenfassung, Ansprüche 1, 5, 6, Spalte 1, Zeilen 6-13, Spalte 5, Zeile 42 - Spalte 6, Zeile 4.	1, 4, 6, 9, 10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 6)
X	-- <u>EP 0665013 A1</u> (HOECHST AG) 02. August 1995 (02.08.95), Zusammenfassung, Ansprüche 1-3, 7, 10, 11.	1-4, 6, 10	
